

EXTREME DYSPROTEINAEMIE
DURCH LANGZEITIGEN HUMANALBUMINABUSUS

Einflüsse auf Haemodynamik, Herzkreislaufsystem,
Stoffwechsel und Infektabwehr

Egon Gniwotta

—
1975
—

AUS DEM INSTITUT FÜR DIE PROPHYLAXE DER KREISLAUFKRANKHEITEN
BEI DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(AUGUST LENZ-STIFTUNG)

Vorstand: Prof. Dr. G. SCHIMERT

EXTREME DYSPROTEINAEMIE
DURCH LANGZEITIGEN HUMANALBUMINABUSUS

Einflüsse auf Haemodynamik, Herzkreislaufsystem,
Stoffwechsel und Infektabwehr

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Egon Gniwotta

aus Jüterbog

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. SCHIMERT
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. SCHIMMLER
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18.2.1975



INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	5
2.	PHYSIOLOGIE DER SERUMEIWEISSE	7
2.1.	Albumine	8
2.2.	Globuline	11
3.	EIGENE BEOBACHTUNGEN	14
3.1.	Tabellen und Besprechung der Ergebnisse	26
4.	DISKUSSION	31
5.	ZUSAMMENFASSUNG	40
6.	LITERATUR	44
7.	LEBENS LAUF	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

In der Regel werden bei Dysproteinaemien elektrophoretisch nachweisbare Erhöhungen der Globulinfraktionen bei gleichzeitiger Verminderung der Albumine gefunden. Fälle wie Analbuminaemien und idiopathische Hypalbuminaemien sind selten, aber im Hinblick auf die mannigfaltigen Einflüsse der Proteine auf Stoffwechsel, Haemodynamik, Herzkreislaufversagen und Infektabwehr von besonderem Interesse.

Solche Verschiebungen der Proteinfractionen finden sich in besonders ausgeprägter Form bei Paraproteinaemien, bestimmten Malignomerkrankungen, dem nephrotischen Syndrom, Leberprozessen und bei pankreatogener Maldigestion bzw. nach Magenresektionen. Einen erheblichen Einfluß auf die aktuellen Proteinsituationen im Organismus bzw. den Eiweißmetabolismus haben Hormone, Ernährungsgewohnheiten, wie z.B. diätetische Effekte und Umweltbedingungen, zu allererst aber der jeweilige Gesundheitszustand.

Die von uns beobachtete exzessive artifizielle Hyperalbuminaemie dürfte ein absolutes Novum und eine Rarität darstellen. Nach intensiver Durchsicht auch der internationalen Fachliteratur ist ein ähnlicher Fall noch nicht beschrieben, so daß eine Publikation in Form einer Dissertation gerechtfertigt erscheint.

Es handelt sich um einen 47-jährigen Patienten, der primär wegen des Verdachtes auf eine Pankreaserkrankung stationär aufgenommen wurde. Bei den laborchemischen Befunden war auch nach Kontrollen eine enorme Dysproteinämie - Hyperalbuminaemie (85 rel.%) bei gleichzeitiger Hypogammaglobulinaemie (2,5 rel.%) - aufgefallen.

Nach Ausschluß einer krankheitsbedingten Ursache gab der Patient nach geldiger, intensiver Befragung zu, sich innerhalb der letzten 2 Jahre (1971-1973) selbständig, unter Umgehung eines Arztes, Humanalbumin besorgt zu haben, welches er sich bei jedem Krankheitszustand selbst infundierte.

Aufgrund einer 1971 durchgemachten Hepatitis war zum ersten Male Humanalbumin infundiert worden. Wegen des sehr günstigen therapeutischen Effektes, besonders auf das subjektive Wohlbefinden, hatte er sich von da ab, unter Mithilfe seiner Frau, solcher Eiweißinfusionen bedient.

Die Gesamtmenge entspricht, nach Berechnungen der Lieferfirma, ca. 300 l 5 %igen Humanalbumins, d.h. 15 kg reinen Albumins.

In diesen 2 Jahren befand sich der Patient insgesamt 10 Monate in unserer klinischen Behandlung, während der er trotz Verbotes nachts die Infusionen fortführte, so daß es uns möglich war, die infolge der Hyperalbuminaemie auftretenden erheblichen Störungen der Herz-Kreislauffunktion und der Infektabwehr eingehend zu beobachten.

Da ein annähernd ähnlicher Zustand im medizinischen Experiment kaum herbeigeführt werden könnte, lag es nahe, hier eine langzeitige klinische Verlaufsstudie über den Einfluß großer Mengen von 5 %igem Humanalbumin auf die schon erwähnten Parameter einschließlich der Stoffwechseldaten durchzuführen.

Hierbei interessierten uns folgende Fragestellungen:

1. Wie verändern große, über lange Zeiträume, parenteral applizierte Albuminmengen die Haemodynamik einschließlich des Blutdruckes und der cardialen Situation?
2. Sind Verschiebungen der Elektrolyte, der einzelnen Stoffwechselfaktoren, d.h. der Serumlipide, der Blutglukose und der Harnsäurewerte bzw. auch endokrine Störungen, wie eventuell der Schilddrüsenfunktion nach hochdosierter langzeitiger Albumingabe zu erwarten?
3. Wird die Infektabwehrlage bzw. das Antikörpersystem bei der durch hohe Albuminkonzentrationen verminderten Gamma-Globulin-Konzentration nennenswert beeinflusst?

2. PATHOPHYSIOLOGIE DER SERUMEIWEISSE

Bevor der vorliegende Fall analysiert werden soll, ist es notwendig, kurz auf die Pathophysiologie der Serumeiweiße einzugehen. Wie erwähnt, sind Verschiebungen der Proteinfractionen besonders ausgeprägt bei

1. Paraproteinaemien
2. Bestimmten Malignomerkrankungen
3. Nephrotischem Syndrom
4. Leberprozessen
5. Pankreatogener Maldigestion
6. Agastrischen Patienten
7. Mangel- bzw. Fehlernährung
8. Bestimmten Hormongaben.

Die Laborchemie zeigt uns heute durch die Eiweißanalysen in Form der Elektrophorese bzw. der Immun-Elektrophorese sichere Möglichkeiten auf, sowohl relative als auch absolute Werte für die Proteinfractionen im Serum zu bestimmen. Die Aufteilung in die kleinemolekularen Albumine, wie Alpha-1 und Gamma-Globuline und die großmolekularen Alpha-2 und Beta-Globuline hat hierbei eine besondere Bedeutung, denn sie gestattet Einblicke in die Physiologie, besonders aber die pathophysiologischen Vorgänge im Bereich der Plasmaproteine.

Vorerst erscheint die Frage von Interesse, wie das Zusammenspiel der verschiedenen Proteingruppen physiologisch gesteuert ist.

Die Höhe des Gesamtproteinspiegels, der normalerweise von 6,7 bis 8,4 g% reicht, wird durch das Verhältnis zwischen Wasser und Proteingehalt im intravasalen Raum bestimmt. Bei einer Verminderung der Serumeiweißkörper - Hypoproteinaemie; oder einer Vermehrung - Hyperproteinaemie bzw. Störungen der Einzelrelationen unter den Proteingruppen - Dysproteinaemien sind Erkrankungen zu suchen, die entweder zu Änderungen der Proteinmenge oder dem intravasalen Wassergehalt führen.

Zur ersten Gruppe gehören vor allem die Leber- und Nierenerkrankungen, pankreatogene Störungen, agstrische Zustände und Malignombilder (DITTRICH, 6). In diesen Fällen bestehen bei häufiger Verminderung der Gesamtproteinmenge - also Hypoproteinaemie - auch fast immer krankheitstypische Verschiebungen in den Proteinfractionen. Schon hier deuten sich die vielseitigen Zusammenhänge bei den meßbaren Veränderungen der Plasmaproteine an, wobei der Beeinflussung durch Hormone und Ernährungsgewohnheiten noch besondere Bedeutung zukommt (BIRKE, 1; SCHULTZE, 36; ROTSCILD et al., 27).

Artifizielle Veränderungen wie durch fehlerhafte oder zu reichliche Infusionstherapie führen nicht selten, wie auch Anurien, zu relativen Hypoproteinaemien, d.h. Hydraemien.

Während Hypoproteinaemien bzw. Dysproteinaemien, wie beschrieben, häufige Befunde bei bestimmten Krankheitsbildern sein können, sind absolute Hyperproteinaemien seltener und fast immer durch einen deutlichen Wasserverlust, also Exsikkose oder Vermehrung verschiedener Globuline, wie z.B. beim Plasmocytom und Paraproteinaemien, bedingt.

Auffällige Hyperproteinaemien, vergleichbar mit dem vorliegenden Falle - ausgelöst durch massive, parenterale Eiweißgabe bei entsprechenden Indikationen, z.B. Hypalbuminaemie bei Lebererkrankungen oder Hypogammaglobulinaemien - dürften extrem selten sein, da die Therapie in der Regel unter Kontrolle der Plasmaproteine durchgeführt wird.

2.1. ALBUMINE

Nachfolgend sollen mögliche Änderungen der beiden Proteingruppen: Albumine und Globuline und deren Folgen getrennt behandelt werden.

Betrachten wir zunächst das Albumin und seine Physiologie. Der intravasale Anteil der Albumine, die nach Aufnahme der Aminosäuren in der Nah-

nung über den Magen-Darmtrakt in der Leber synthetisiert werden, beträgt 40 % der Gesamtmenge von ca. 300 g. In den extravasalen Räumen circulieren 60 %. Täglich werden ungefähr das 1 bis 1 1/2-fache der circulierenden Albuminmenge zwischen dem intravasalen und extravasalen Flüssigkeitsraum in beiden Richtungen ausgetauscht. Die Umsatzrate, d.h. der Auf- und Abbau, beträgt pro Tag ca. 10 bis 16 g Albumin, wobei hauptsächlich das intravasalcirculierende Albumin in den Stoffwechsel einbezogen wird, während das extravasal gelegene Albumin weitgehend stoffwechsellinaktiv ist. Die Umsatzrate der Albumine ist direkt von der Konzentration des Serumalbumins abhängig, d.h. bei erniedrigtem Albumingehalt im Serum vermindert sich die Abbaurate und umgekehrt. Erstaunlich ist jedoch, daß bei relativ stark überschüssiger Abbaurate, was einer Katabolie entspricht, vorerst eine relativ unwesentlich gesenkte Kapazität der Synthese von Eiweiß auffällt.

Hier liegt vielleicht eine der wesentlichen Mitursachen für die erheblichen Schwankungsbreiten bei der Angabe der biologischen Halbwertszeit für das Albumin von 8-25 Tagen (DITTRICH, 6; KELLER et al., 18; SIEGENTHALER, 28). Der Abbau der Albumine findet zu ca. 10 % im Gastrointestinaltrakt, zu ca. 10-15 % in den Nieren und zu ca. 13 % in der Leber statt, über den Rest gibt es keine genauen Angaben (SCHULTZE et al., 36).

Eine wesentliche Funktion der Albumine ist die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes, der eine entscheidende Rolle in der Volumenregulation spielt. Klinische Symptome einer Störung der Albuminkonzentration, wie die Oedembildung, treten jedoch erstaunlicherweise erst nach einem Albuminabfall auf ca. 50 % des normalen Wertes auf (SCHEURLEN, 30). Eine weitere Funktion des Albumins ist die Träger- und Transportaufgabe für verschiedenste Stoffe, wie Bilirubin, Glukose und besonders Fettsäuren. Angaben, daß bei Albumininfusionen die Lipidspiegel gesenkt werden, zeigen, daß hier Einflüsse auf den Lipidstoffwechsel über den schnelleren Fettsäuretransport möglich sind (DEETJEN, 7).

Die Konzentration der Serumalbumine verhält sich umgekehrt proportional zur Konzentration der Globuline, dabei ist die Passagegeschwindigkeit zwischen intra- und extravasalem Raum bei den Albuminen um ca. 1,6 x ra-

scher gegenüber den Globulinen und der Transport zwischen diesen Räumen ist ebenfalls konzentrationsabhängig, was bei pathologischen Volumenveränderungen infolge Blutungen oder Verbrennungen besondere Bedeutung erlangt (BLAND et al., 2; LÜTGEMEIER et al., 20; THEILE, 29). Hierher gehören auch Schockzustände verschiedener Genese, sowie allergische Situationen und bestimmte Infektionskrankheiten des Magen-Darm-Traktes mit starkem Wasserverlust durch Diarrhoe.

Bei den Dysproteinaemien liegt meistens eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Globuline, besonders der Gamma-Globuline vor, dies gilt für die relativen als auch für die absoluten Werte (30).

Außer der erwähnten Umsatzrate ist noch die Geschwindigkeit des Albuminaustausches zwischen extra- und intravasalem Raum von Interesse, die zwischen wenigen Stunden und einigen Tagen differieren. Hierbei werden ca. 50 % der intravasal vorhandenen Albuminmenge schon nach 3 Tagen ausgetauscht (29). Die bereits erwähnten Differenzen in den biologischen Halbwertszeiten, die offensichtlich von der Länge und Art der vorhandenen Albuminverschiebungen mit abhängig sind, werden durch Beobachtungen bei sehr seltenen Fällen von Analbuminaemien, also angeborenen Defektdysproteinaemien bzw. idiopathischen Hypalbuminaemien ergänzt, wobei Halbwertszeiten bis zu 117 Tagen gemessen wurden (18).

Obwohl regulatorische Zusammenhänge zwischen Albuminen und Globulinen bewiesen sind, ist bisher kein Rezeptor oder Effektor hierfür bekannt (30).

Interessant waren Versuchsanordnungen, bei denen 5 %ige und 20 %ige Albumininfusionen bei Säuglingen und Erwachsenen mit maximal 150 g Albumin pro Tag keine bzw. nur geringe Globulin-Depressionen, besonders am Ende dieser Infusionen, ergaben (29, 30). Bei den erwähnten Fällen von Analbuminaemien, die entsprechend der kolloidosmotischen Funktion des Albumins, eine deutliche Hypovolaemie zeigten, waren nach Albumininfusionen von nur 10 g schon erhebliche Verbesserungen der intravasalen Volumina mit Normalisierungstendenzen in den Gamma-Globulinfractionen zu beobachten. Bei Albuminaufsättigung dieser Fälle traten verständlicherweise durch die relative Hypervolaemie deutliche sekundäre Einflüsse auf

die Haemodynamik und die Herzfunktion bis zu cardialen Insuffizienzzeichen auf.

Bei krankheitsbedingten Hypalbuminaemien, d.h. Hypovolaemien, kommt es durch massiven Wasseraustritt ins Interstitium zu generalisierter Oedematose, Ascites, Lungenoedem oder sogar Hydropszuständen, deren Restitution, wie erwähnt, durch Albuminersatz zu erreichen ist.

Wesentlich für die Synthese der verschiedenen Proteine ist eine ausreichende Aufnahme von Aminosäuren durch die Nahrung, so haben DÖLP et al. (8) und HAMWI et al. (14) gezeigt, daß bei postoperativen Zuständen, also unter Nahrungskarenz - bei negativer Stickstoffbilanz, die Gluconeogenese den Aminosäure-Pool aus Leber und Plasma schnell erschöpft. Danach werden die Aminosäuren eher aus dem Gastrointestinaltrakt, d.h. der Darmmukosa und sogar aus dem Herzprotein synthetisiert, da die Halbwertszeit des Muskelproteins deutlich länger ist. Andererseits ist nach der Erschöpfung des Leberglykogens bzw. des Aminosäure-Pools die Funktion der Proteinneosynthese und die Entgiftung in der Leber reduziert (MUNRO, 23). Umgekehrt ist der Abbau von Albumin in Aminosäuren, um über diesen Umweg wieder eine Synthese von wichtigen Proteinen zu erreichen, für den Organismus durch die sehr lange Halbwertszeit von 14 Tagen nicht geeignet. BÖHMER (3) hat ähnliche Befunde bei älteren operierten Patienten bei primär schon erniedrigtem Eiweißgehalt im Serum nachweisen können.

2.2. GLOBULINE

Eine gänzlich andere Funktion erfüllen, trotz unlösbarer Zusammenhänge mit den Albuminen, die Globuline. Hier sind besonders die Immunglobuline, die den Gamma-Globulinen zugeordnet werden, für die Infektabwehr bedeutsam. Ihre Bildung erfolgt in den Plasmazellen der Lymphknoten, in der Milz, bzw. im Knochenmark. Die biologische Halbwertszeit liegt bei ca. 20 Tagen (DITTRICH, 6; HUMPHREY et al., 17).

Einmal werden den Alpha- und Beta-Globulinen bestimmte Inhibitorenfunktionen, unter anderem gegen Trypsin, Plasmin und Thrombin, also proteolytische Fermente, zugeschrieben, die besonders im Darm-, Bronchial- und Speichel-, bzw. Tränenflüssigkeitssekret nachgewiesen wurden, ferner erfüllen sie Stoffwechselfunktionen, z.B. in Form des Betalipoproteins im Lipidmetabolismus (MÜLLER-WIELAND, 24; OETTE, 25).

Der Antikörperpool ist vor allem aus Gamma-Globulinen, zum geringen Teil auch aus Beta-Globulinen zusammengesetzt. Hierbei sind vor allem in der Gamma-Globulinfraktion die Immunglobuline G, A und M (IgG, IgA, IgM) zu finden, die bei bestimmten Erkrankungen spezifische Veränderungen zeigen.

Während die IgG den größten Teil der Antikörper darstellen und bei chronischen Infektionen eine starke Erhöhung zeigen, wobei sie eine schnelle Umsatzrate, d.h. eine kurze Halbwertszeit haben, und ein entsprechend schneller Austausch zwischen extra- und intrazellulärem Bereich stattfinden kann, hat die IgA und IgM spezifische Antikörperfunktionen, die bei der IgA z.B. die Neutralisation von bestimmten Toxinen herbeiführen, ihre speziellen biologischen Funktionen sind jedoch noch weitgehend unbekannt. Über die IgM ist bis auf die Feststellung, daß sie in der Frühphase der Immunantwort, also als natürliche Antikörper eine gewisse Rolle spielen, noch wenig bekannt.

Die neueste Forschung hat inzwischen noch die Immunglobuline D und E nachweisen können, deren Funktionen ebenfalls noch nicht definiert sind (17). Bestimmte Verhältnisse der nachgewiesenen IgG- und IgM- bzw. IgA-Mengen untereinander haben heute bei der Diagnostik von entzündlichen Lebererkrankungen eine gewisse Bedeutung erlangt.

In Zusammenhang mit dem endokrinen System ist die jodtragende Funktion der Alpha-1- und Alpha-2-Globuline zu erwähnen, ferner ist innerhalb der Gamma-Globulinfraktionen inzwischen der sogenannte LATS-FAKTOR (long acting thyroid stimulator) mit einem schilddrüsenaktivierenden Effekt beschrieben worden (22). Insgesamt kann gesagt werden, daß im Proteinstoffwechsel ein enger Zusammenhang, besonders zwischen den Albuminen

und Globulinen besteht, was durch die linearen Korrelationen bei entsprechenden Veränderungen einer Gruppe immer wieder beobachtet wurde (28,30).

Die funktionellen Unterschiede sind durch die Bedeutung der Albumine im kolloidosmotischen Bereich, also für die Volumenregulation bzw. Haemodynamik und für die Globuline im Infektabwehrbereich bzw. Antikörpersystem, definiert.

Bei den erwähnten pathophysiologischen Zusammenhängen ist in Bezug auf unseren Fall interessant, ob nicht bei der langzeitigen und hochdosierten parenteralen Albuminzufuhr, die zur Hyperalbuminaemie geführt hat, eine gewisse Depression der Albuminneosynthese eingeleitet wird, zumal gewissermaßen als entgegengerichtete Funktion bei starkem Eiweißverlust, z.B. durch die Nieren und der daraus folgenden Hypalbuminaemie, eine erhöhte Albuminsynthese resultiert (7). Gleichzeitig ist vorstellbar, wie von THEILE (29) und SCHEURLIN (30) diskutiert, daß durch langzeitige i.v.-Albumingaben doch eine länger anhaltende Globulindepression und damit eine Minderung der Infektabwehr herbeigeführt werden könnte.

3. EIGENE BEOBACHTUNGEN

A) ALLGEMEINES

Der 47-jährige Patient kam wegen einer stationär-klinischen Hepatitisbehandlung 1971 zum ersten Male mit der Humanalbumintherapie in Berührung. Wegen einer posthepatitisch aufgetretenen Hypalbuminaemie (43 rel. %) wurden 5 %ige Humanalbumininfusionen durchgeführt, die nach Angaben des Patienten einen sehr günstigen Effekt, vor allem auf das subjektive Wohlbefinden hatten. Dieses subjektive Wohlbefinden war der Anlaß dafür, daß von diesem Zeitpunkt ab der Patient begann, sich selbst bzw. unter Mithilfe seiner Frau, mit Humanalbumininfusionen zu behandeln.

Nachweislich hat sich der Patient von Ende 1971 bis Ende 1973 insgesamt ca. 300 Liter 5 %igen Humanalbumins zum größten Teil selbständig bzw. unter Mithilfe seiner Frau, infundiert. Das entspricht einer reinen Albuminmenge von ca. 15 kg (HAMMER und BECK, 13).

Ermöglicht wurde dem Kranken diese Art einer sehr kostspieligen Selbstbehandlung dadurch, daß er in wirtschaftlich sehr günstigen Verhältnissen lebt und daß seine Frau ihm als willige Mithelferin zur Seite stand. Begünstigt wurde diese Entwicklung wohl auch dadurch, daß der Patient über seine Familie Verbindung zur Medizin hatte.

Die Entwicklung dieses Verhaltens, das schließlich zu dieser schweren Form des Albuminabusus geführt hat, setzt schon die vermutete und später auch von psychiatrischer Seite diagnostizierte, hypochondrisch-neurotische Persönlichkeitsstruktur voraus, ohne die es wohl nie zu dieser seltenen Form des Mißbrauchs gekommen wäre.

Im weitesten Sinne zeigte der vorliegende Fall sogar kriminelle Aspekte, da die großen Mengen rezeptpflichtiger Eiweißinfusionen unter Umgehung eines Arztes von dem Patienten bei der Herstellerfirma direkt bestellt wurden. Möglich wurde der Bezug so großer Humanalbuminmengen dadurch, daß der Patient aus der jeweiligen Klinik, in der er sich zur Behandlung be-

fand, die Herstellerfirma auf entwendeten Klinikbögen anscrieb und seiner wirklichen Stellung entsprechend als "Direktor" unterzeichnete. So durfte von der Herstellerfirma angenommen werden, daß es sich hier um den Verwaltungsdirektor der jeweiligen Klinik handeln könnte und somit keinerlei Bedenken gegen die Zusendung der angeforderten Albuminmengen bestünden.

B) ANAMNESE

Familienanamnese unauffällig, keine Erb- oder Stoffwechselkrankheiten.

Als Kind rezidivierende Diarrhoen, vorher Diphtherie, Scharlach und Masern. Nach häufigen Anginen mit 25 Jahren (1952) Tonsillektomie, im gleichen Jahr Appendektomie. 1952 bis 1959 wiederholte Behandlung wegen unklarer Gallenbeschwerden und Subacidität des Magensaftes. 1959 asiatische Grippe mit nachfolgender Oberschenkelthrombophlebitis. 1964 Bronchopneumonie, in den nächsten 5 Jahren häufige rezidivierende Infekte des Nasen-Rachenraumes. 1969 Thrombophlebitisrezidiv, im gleichen Jahr Cholecystitis und Pankreatitis mit angeblich Amylasewerten von 4000 SE. 1971 Hepatitis (Australia Antigen positiv), latenter Diabetes mellitus. Ferner seit vielen Jahren bestehende angebliche Polyallergie ohne genaue Angabe der Allergene.

Seit 1971 wegen "rezidivierender Pankreatitis" bei nur kurzzeitigen Unterbrechungen praktisch in permanent stationär-klinischer Behandlung in 7 verschiedenen Kliniken. In diesem Zeitraum wurden 10 verschiedene Spezialisten, d.h. chirurgische und auch internistische Gastroenterologen ohne nennenswerten Erfolg konsultiert.

Die offensichtliche Fixierung des Patienten an seine Krankheitszustände und sein Verhalten veranlaßten auch eine psychiatrische Untersuchung, die nach eingehender intensiver Exploration eine wahrschein-

lich durch die Oberbaucherkrankung ausgelöste psychosomatisch-neurotische Erkrankung mit manifester neurotisch-vitalisierter Depression ergab. Die seit 1969 bestehenden Oberbauchsymptome hatten nach Angaben des Patienten hinsichtlich des psychischen Gesamtverhaltens zu einer deutlich pessimistischen Grundeinstellung geführt.

Nach seinen Angaben habe er sich in den letzten Jahren fast ausschließlich mit medizinischer Lektüre, d.h. Fachbüchern und mit Arbeiten in erster Linie über das Problem der Pankreaserkrankung beschäftigt. Bei der bestehenden Hypochondrieneigung ergaben sich dadurch eine immer stärkere Neurotisierung und Fixation an das gegebene bzw. vermutete Krankheitsbild, die ohne die vom Patienten stets abgelehnte psychiatrische Therapie nicht zu lösen war. Psychotherapeutische Maßnahmen wurden jedoch immer wieder vom Patienten abgelehnt.

Diätbehandlungsmaßnahmen hatten sowohl in den bisher aufgesuchten Kliniken, als auch bei ambulant-ärztlichen Behandlungen keinen Besserungseffekt ergeben. Seit 1971 nahm der Patient nach seinen eigenen Angaben mit nur kurzzeitigen Unterbrechungen, in denen er auch Bouillon-Reisspeisen und Haferschleim vertrug, nur etwas 8-10 kleine Flaschen Malzbier (200 Liter), in unregelmäßigen Abständen zu sich [†]). Insgesamt wurden also in unregelmäßiger Folge täglich doch ca. 1600-2000 ml Flüssigkeit bei einer Kalorienmenge von 1100-1400 aufgenommen.

Medikamentöse Therapie mit verschiedensten Spasmolyticis und Analgeticis sowie Säure- und Ferment-Substitution war bisher ebenfalls

[†]) Die Zusammensetzung von 100 g Malzbier ist wie folgt:

Kohlenhydrate	17,2 g	ferner: Natrium	4 mg
Fett	0,0 g	Kalium	34 mg
Eiweiß	<u>0,5 g</u>	Calcium	3 mg
Insgesamt	72 Kalorien	Phosphor	38 mg
		Eisen	0,2 mg
		und Polyvitaminzusatz	

ohne Effekt, auch Akupunktur hatte zu keiner Besserung geführt. Die vorliegenden Befund- und Behandlungsberichte von anderen Kollegen sowie unsere Anfragen bei früher behandelnden Ärzten bestätigten diese Angaben.

C) KLINISCHER BEFUND UND VERLAUF

Unsere Beobachtungs- und Behandlungszeit betrug insgesamt 10 Monate;

1. von Januar - Mai 1973
2. von September - November 1973
3. von Februar - März 1974.

Zum ersten Aufenthalt

Beschwerdebild:

Extreme allgemeine Schwäche, erhebliche Leistungsminderung, starke kolikartige Schmerzen im Bereich des rechten und mittleren Oberbauches mit Ausstrahlung über den linken Rippenbogen in die linke Nierenregion. 2-3 x täglich wässrige, z.T. schleimig-blutige Diarrhoen (konnten von den Ärzten und Schwestern nicht bestätigt werden).

Aufnahmebefund:

47-jähriger pyknisch adipäser Patient K.W. (Krankenblatt Nr. 917/72). Größe 172 cm, Gewicht 90,5 kg. Psoriasis vulgaris mit Lokalisation, besonders im Kopf- und Ellenbogen-sowie Abdominalbereich. Haut und sichtbare Schleimhäute o.B., keine Leberhautzeichen, keine cardialen Dekompensationszeichen. Augen, sowie Nasen-Rachenraum o.B. Hals: keine Struma, keine Lymphome. Thorax symmetrisch, hochstehende Zwerchfelle, eingeschränkte Atemverschieblichkeit infolge Adipositas.

RR 210/100 mmHg, Puls 100/min. Herz- und Lungenbefund perkutorisch und auskultatorisch ohne Abweichung von der Norm. Abdomen: weiche, adipöse Bauchdecken ohne pathologische Resistenzen, Leber und Milz nicht vergrößert, Pankreasloge und rechter Oberbauch erheblich druckempfindlich. Mäßige Hyperperistaltik.

Aus den vorausgegangenen Untersuchungen und Klinikbehandlungen vorliegende Befunde zeigten, daß eine Hypertonie bisher nicht bestand.

Alte Röntgenaufnahmen zeigten ein Duodenaldivertikel. Eine unauffällige Cholecystographie (1970). M- und D-Sonde (1970): Subacidität und Enterokokkenbesiedelung der Gallenwege.

Rektoskopie (1970): Colon irritabile bei nachfolgend unauffällig röntgenmorphologischem Colonbefund. Urinuntersuchungen von 1970 und 1971 ergaben wiederholt Enterokokken, jedoch keine Albuminurie. Bakteriologische Stuhluntersuchungen aus dem gleichen Zeitraum waren wiederholt unauffällig ohne Blutnachweis.

Laborchemie (siehe Tabelle 1, 2 und 3)

Verlauf:

Strenge diätetische Umstellungsversuche über anfängliche Nahrungskarenz, Magen- bzw. Leberschonkost bei Ferment- und Säure-Substitution. Ferner Cholericagaben. Ausgetestete Antibiotika-Therapie und Analgospasmolyse bei gleichzeitigen 5 %igen Glucose- und Laevulose-Infusionen mit Polyvitaminzusatz.

Keine Besserung, keine Symptombfreiheit. Patient war weiter auf die seit 1971 zurückgehende Malzbierernährung fixiert. Sein Gewicht war konstant.

Zwischenzeitlich traten cardiale Insuffizienzzeichen (Dys-

pnoe, Tachycardien mit Werten bis zu 170, wechselnde Hepatomegalie, leichte praetibiale Ödeme) auf. Während dieser Zeit bestanden rezidivierende Stenocardien mit Ausstrahlen in beide Oberarme, besonders in die linke Schulter. Die Blutdruckwerte schwankten zwischen 160 und 240 systolisch und 100 bzw. 140 diastolisch.

Wiederholte EKG-Untersuchungen: Linkstyp, regelmäßiger Sinusrhythmus, deutliche ST-senkung, besonders zwischen V 4 und V 6 mit zunehmender T-Abflachung.

Parallel zu den angegebenen Symptomen waren pathologische Erhöhungen der Serum-Albumine bei gleichzeitiger Verminderung der Gamma-Globuline in der Elektrophorese (siehe zusammenfassende Darstellung Tabelle 2 und Abbildung 1).

Nach Durchführung einer abschließenden Pankreasszintigraphie, der ineffektiven medikamentösen und diätetischen Behandlung, sowie einem weiteren fehlgeschlagenem psychotherapeutischen Versuch, Entschluß, auch auf besonderen Wunsch des Patienten, zur Verlegung in chirurgische Abteilung zur

Probelaaparotomie.

Operationsergebnis:

Chronisch erosive Cholecystitis und Cholelithiasis. Intraoperatives Cholangiogramm unauffällig. Pankreas palpatorisch unverändert. Leber auch histologisch o.B.

Zum zweiten Aufenthalt

Nach Rückverlegung von der chirurgischen Abteilung postoperativ fast 10-tägige Beschwerdefreiheit. Danach zunehmend gleiche Bauchsymptome wie praeoperativ. Anfänglich tolerierte Magenschonkost wird

nicht vertragen. Patient kehrt zur alten Malzbierernährung zurück. Jetzt deutliche Gewichtsabnahme auf 84 kg.

Kontrollen der Laborchemie siehe Tabelle 1, 2 und 3

Zwischenzeitlich wieder erhebliche Blutdruck- und Pulsschwankungen zwischen 210/140 bzw. 120/90 mmHg und 100-160/min. Starke Schweißausbrüche, Schwindelerscheinungen, ausgeprägte Cephalgien sowie wiederum stenocardische Beschwerden. EKG-Kontrollen zeigen gegenüber den Vorbefunden keine Änderung; Weiter bei Linkstyp deutliche ST-Senkungen und T-Abflachung, besonders in den Brustwandableitungen V4 - V6.

Jetzt wiederum Korrelation der Beschwerden, besonders der Blutdruck- und Pulsveränderungen mit den Veränderungen in der Elektrophorese, die wiederum für nächtliche Albumin-Infusionen sprechen.

Die jetzt durchgeführten Blutzuckerbestimmungen zeigen gegenüber den Vorwerten beim ersten Aufenthalt hypoglykämische Zwischenwerte von 40-60 mg%.

Nach Entlassung im November 1973 begibt sich der Patient nochmals zu verschiedenen Gastroenterologen, wo die vor 1 1/2 und einem Jahr durchgeführten gastro- bzw. duodenoskopischen Untersuchungen mit Papillensondierung und retrograder Pankreaticographie wiederholt werden. Wiederum zeigt sich kein pathologischer Befund. Nach 4-wöchigem klinikfreiem Intervall wiederum Aufnahme in einem gastroenterologischem Zentrum. Jetzt wird Verdacht auf Papillensklerose erhoben. Auf Anraten des zugezogenen Chirurgen wird auch wegen Verdachtes auf Angina abdominalis eine

Relaparotomie durchgeführt.

Operationsdiagnose (ohne angiographische Untersuchung):

Coeliaca-Kompressions-Syndrom und Papillensklerose. Postope-

rative Therapie: Spaltung und Resektion des verhärteten Ligamentum arquatum mediale des Zwerchfelles, Spaltung der Papille auf 1 cm Länge.

Intraoperative Cholangiographie ohne pathologischen Befund (Januar 1974).

Zum dritten Aufenthalt

Stationär-klinische Wiederaufnahme nach der erwähnten Relaparotomie in unserer Klinik. Jetzt starke Gewichtsreduktion auf 71 kg. Beschwerdekomples gegenüber den Vorbehandlungen unverändert. Nach Angaben des Patienten jetzt noch stärkere kolikartige Oberbauchschmerzen mit gleicher Lokalisation.

Kontrolle der Laborchemie (siehe Tabelle 1, 2 und 3)

Nochmaliger Versuch einer Diätumstellung und wiederum Infusionstherapie mit Glucose- und Laevulose- sowie Aminosäurelösungen und Substitutionstherapie mit Pankreasfermentpräparaten sowie Analgesie, bringen keine Änderung der Beschwerden. Nach nochmals dringender Empfehlung zu stationär-klinischer psychiatrischer Behandlung, die schon bei den Vorbehandlungen immer wieder ins Gespräch gebracht wurde, wird nach erneuter Ablehnung durch den Patienten ein letzter Versuch mit einer liefliegenden Ileumsonde und Vivasorb-Ernährung durchgeführt, die nach 6 Tagen wegen stärkster Bauchbeschwerden wieder abgebrochen werden muß. Danach stimmt der Patient endlich einer stationär-klinisch-psychiatrischen Behandlung zu, die er nach 6 Tagen wieder abbricht.

Vor der Verlegung deutlich reduzierter Kräfte- und Ernährungszustand, Gewicht 67 kg. Starke Schweißausbrüche, Tachycardien mit Pulsweiten bis zu 140, starke Blutdruckschwankungen zwischen systolisch 120 und 190 und diastolisch 85 und 120 mmHg. Interkurrent wiederum rezidivierende stenocardische

Beschwerden und Temperaturen bis über 38° bei bestehenden Harnwegs- und Nasen-Rachenrauminfekten. Auch jetzt arallel zu den erwähnten Veränderungen wiederum auffällige Albuminerhöhung und Gamma-Globulinerniedrigung in den Kontroll-Elektrophoresen.

EKG-Kontrollen: Wie bisher bei Linkstyp deutliche ST-Senkung von V4 - V6 und T-Abflachung.

Die während der stationären Behandlungs- und Beobachtungsphasen nachweisbare Hyperalbuminämie bei gleichzeitiger Hypogammaglobulinämie waren parallel mit den erwähnten, haemodynamischen und cardialen Insuffizienzzeichen zu beobachten.

Der Beweis, ob der Patient während dieser Zeit nächtliche Humanalbumin-Infusionen durchgeführt hatte, gelang uns nicht immer - in den meisten Fällen war jedoch der Nachweis indirekt dadurch zu erbringen, daß wir das Verpackungsmaterial bzw. die leeren Infusionsflaschen in den Mülleimern der Stationen finden konnten, auf denen nachweislich an diesen Tagen keine Albumininfusionen durchgeführt worden waren.

TABELLE 1

Laborbefunde

	1. stat. Aufn. Jan. 1973	2. stat. Aufn. Sept. 1973	3. stat. Aufn. Febr. 1974
BSG (mm n. W.)	9/16	2/6	15/35
Hb (%)	82	69	67
Leuco/mm ³	4200	4000	6100
Ery/mm ³	4,5 Mio	3,5 Mio	3,1 Mio
Thrombo/mm ³	240.000	162.000	173.000
Retico/mm ³	12 ‰	-	-
Fe (y%)	72	84	64
Cu (y%)	111	132	137
Harnstoff (mg%)	27	42	27
Kreatinin (mg%)	0,6	0,8	0,8
Bilirubin (mg%)	0,3	0,7	0,4
SGOT (mU)	8	8	17
SGPT (mU)	6	4	17
y-GT (mU)	11	17	-
a-Amylase i. S. (SE)	78	73	78
Quick (%)	100	100	100
PBJ (y%)	6,2	-	-
AST	160	-	-
Porphyrine	Ø	Ø	Ø

TABELLE 2

Zusammenstellung der Elektrophorese-Untersuchung während eines Beobachtungszeitraumes von Januar 1973 bis März 1974

Datum	Albumine	a 1	a 2	Beta	Gamma	Ges.-Eiweiß
3. 1.73	85 rel%	0,4	5,9	6,2	2,5	7,2 g%
12. 1.73	71 rel%	2,6	6,7	8,0	11,7	7,6 g%
20. 1.73	83 rel%	1,5	4,4	6,3	5,0	7,4 g%
2. 2.73	71,7 rel%	2,7	7,6	8,0	10,0	6,9 g%
2. 3.73	63,1 rel%	2,2	8,7	11,1	15,9	8,0 g%
22. 3.73	67,5 rel%	4,9	8,0	7,6	12,0	8,1 g%
1. 9.73	73 rel%	2,4	6,2	8,2	10,2	7,4 g%
2.10.73	78,1 rel%	2,9	5,8	7,4	5,8	-
11.10.73	81,6 rel%	2,4	6,6	5,3	4,1	6,9 g%
27.10.73	70,4 rel%	3,5	6,3	9,0	10,8	7,2 g%
5. 2.74	71,9 rel%	3,6	8,1	8,1	8,3	7,1 g%
10. 3.74	68 rel%	3,0	9,0	9,0	10,0	6,8 g%

Immun-Elektrophorese:

2.10.1973 Gamma G Globuline 1170 mg%, Gamma A Globuline 191 mg%
 Gamma M Globuline 270 mg%
 Normale Präzipitationslinie.

1. 3.1974 Gamma G Globuline 627 mg%, Gamma A Globuline 132 mg%
 Gamma M Globuline 172 mg%

Bei dieser Bestimmung ist die Präzipitationslinie von Immun-Globulin G (IgG) mäßig abgeschwächt, d.h. Immun-Globuline G liegen mit 627 noch deutlich unter der Normgrenze von 800 mg%.

TABELLE 3

Stoffwechseldaten und Elektrolytangaben

3.1 LIPIDUNTERSUCHUNGEN IM SERUM

Vom 11.1.1973		Vom 14.3.1974	
Cholesterin	171 mg%	Cholesterin	182 mg%
Triglyceride	270 mg%	Triglyceride	109 mg%
Beta-Lipoproteide	220 mg%	Beta-Lipoproteide	440 mg%
Gesamt-Lipide	740 mg%	Gesamt-Lipide	490 mg%

Eine außerklinische Untersuchung vom 26.7.1973 hatte eine Hyperlipidämie Typ IV gezeigt.

3.2. BLUT-GLUCOSEWERTE

	3.1.1973	2.3.1973	1.9.1973	10.3.1974
nüchtern	78 mg%	67 mg%	69 mg%	54 mg% +)
pp.	148 mg%	92 mg%	74 mg%	45 mg% +)

+) Hierbei bestanden klinisch hypoglykämische Symptome.

3.3. ELEKTROLYT-BESTIMMUNGEN

	Januar 1973	April 1973	Oktober 1973
Natrium	142 mVal/l	145 mVal/l	146 mVal/l
Kalium	4,2 mVal/l	3,9 mVal/l	4,4 mVal/l
Chlorid	105 mVal/l	107 mVal/l	109 mVal/l
Calcium	12 mg%	12,1 mg%	11,8 mg%

3.4. HARNSÄUREWERTE

4 Kontrollen im Verlauf des Jahres 1973 und Anfang 1974 zeigten folgende Werte:

6,9 mg%	7,1 mg%	6,8 mg%	8,9 mg%
---------	---------	---------	---------

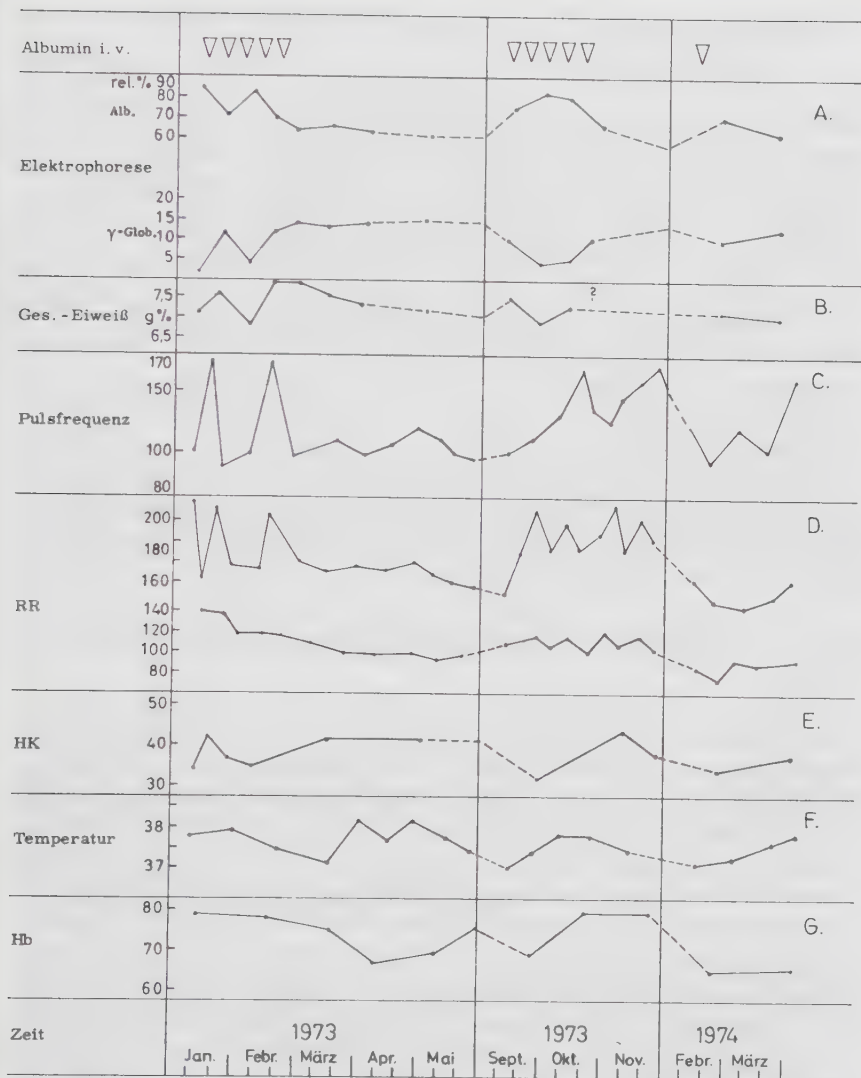
3.5. SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHE SERUMUNTERSUCHUNGEN

Trijodthyronin-Bindungskapazität	33,0 %
Thyroxin im Serum	9,6 y%
Thyroxinjod	6,2 y%
freier Thyroxinindex	2,96

3.1. TABELLEN UND BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Entsprechend den klinischen Verlaufsstadien sind in den nachfolgenden Tabellen 1, 2 und 3 jeweils die laborchemischen Befunde aufgezeigt. Während in Tabelle 1 die Routineuntersuchungen bei der jeweiligen stationären Aufnahme zu vergleichen sind, zeigt Tabelle 2 die Zusammenstellung sämtlicher, während der stationär-klinischen Behandlungs- und Beobachtungsphase durchgeführten elektrophoretischen und immunelektrophoretischen Untersuchungen. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Stoffwechselwerte, besonders die Lipid- und Glucosebestimmungen, ferner Harnsäure- und Elektrolytbefunde sowie die schilddrüsenspezifischen Untersuchungen.

In Abbildung 1 sind parallel zu den Bluteiweißveränderungen die meßbaren Herzkreislauffaktoren, wie Blutdruck und Pulsfrequenz, der Hämatokritwert, die Temperaturen und der Haemoglobingehalt aufgezeigt.



▽ = eruierte Humanalbumin - Infusionen

ABBILDUNG 1

A) Haemodynamik, Pulsfrequenz und Blutdruckverhalten

Nach der Zusammenstellung in Abbildung 1 ist im Kurvenverlauf E die Hämatokrit-Größe in %-Zahl angegeben, hierbei ist zu erkennen, daß parallel zur Höhe des Albuminspiegels eine erhebliche, wenn auch nur kurzfristige Hydraemie, d.h. Hypervolaemie nachzuweisen ist, was bei dem Hydratationsvermögen der Albumine auch zu erwarten war.

In Abhängigkeit von dieser Volumenvermehrung verändern sich die Blutdruckwerte wie im Kurvenverlauf D zu erkennen ist entsprechend hyperton, wobei systolisch Maximalwerte von 210-220 mmHg auftreten, während der diastolische Wert bis zu 140 mmHg anstieg. Dazu korrelieren ebenfalls die starken Frequenzveränderungen, die im Kurvenverlauf C zu ersehen sind, hier kam es zu tachycarden Phasen mit einer Frequenz von 170/min. Die während dieser Zustände angefertigten Extremitäten- und Brustwand-EKGs zeigten deutliche T-Abflachungen und ST-Senkungen, besonders in den Brustwandableitungen V4-V6.

Gleichzeitig bestanden Dyspnoe, Hepatomegalie und leichte praetibiale Ödeme.

Die klinischen Symptome, wie stenocardische Beschwerden im Sinne eines Angina-pectoris-Syndroms und Ruhe- und Belastungsdyspnoe, ferner extreme Unruhezustände, starkes Schwitzen und Cephalgien waren während der Humanalbumin-Infusionsphasen praktisch konstant zu beobachten. Wie aus den Kurvenverläufen E, D und C zu ersehen, kam es nach Sistieren der Albumininfusionen immer wieder zu wesentlich niedrigerer und ausgeglichenerer Pulsfrequenz und Blutdrucklage (Puls um 100 bis 110/min., RR um 150/95 mmHg). Der anfänglich für die Hydraemie sprechende erniedrigte Hämatokritwert (36 %) war während dieser infusionsfreien Wochen auf über 40 % gestiegen. Die beschriebenen Veränderungen waren bei den erneuten stationären Behandlungen unter gleichen Bedingungen in ähnlichem Ausmaße immer wieder reproduzierbar.

B) Stoffwechseleränderungen

Hier steht im Vordergrund die erhebliche Dysproteinaemie, d.h. Hyperalbuminaemie und Hypogamma-Globulinaemie. Der Kurvenverlauf in Abbildung 1 A und 1 E zeigt, daß die Albuminerhöhung bis auf 85 rel% anstieg, wobei eine gleichzeitige Globulindepression bis 2,5 rel% während des Zeitraumes der massivsten Humanalbumininfusionen vorhanden war. Auch diese Veränderung ist, wie aus dem Kurvenverlauf zu ersehen ist, während der erneuten Behandlungsphasen immer wieder reproduzierbar gewesen. In den infusionsfreien Zeiträumen zeigten sich erstaunlich schnelle Normalisierungen des Bluteiweißbildes nach ca. 2-3 Tagen.

Die Zusammenstellung der Lipidwerte (Tabelle 3.1) läßt in Zusammenhang mit den deutlichen Eiweißverschiebungen keine Rückschlüsse auf eine nachweisbare gegenseitige Beeinflussung zu. Lediglich einmal ist eine Erhöhung der Triglyceride auf 270 mg% auffällig, während alle anderen Einzelfractionen, d.h. Cholesterin, Beta-Lipoproteide sowie Gesamt-Lipide innerhalb des Normbereiches lagen. Eine genaue Deutung läßt sich hier besonders bei der ausgeprägten Fehlernährung mit kohlenhydratreichem Malzbier, so daß eine kohlenhydratinduzierte Triglyceriderhöhung zwischenzeitlich diskutabel wäre, nur mit erheblichen Einschränkungen durchführen.

Die Serum-Glucosewerte (Tabelle 3.2) zeigen, daß zu Beginn der Verlaufsstudie relativ konstante Resultate vorlagen, da hier noch regelmäßige Kohlenhydrataufnahme durch den fast täglichen Malzbierkonsum gewährleistet war. Später infolge längerer Nahrungskarenz und starker Gewichtsreduktion waren Phasen mit hypoglykämischen Zuständen zu erwarten und auch nachweisbar, da jetzt wohl kaum noch Leber- und Muskelglykogen zur Gluconeogenese zur Verfügung gestanden haben dürfte.

Die Erhöhung der Harnsäurewerte war konstant während der gesamten Beobachtungszeit zu verfolgen, so daß hier eine Uricopathie als wahrscheinlich erscheint. Sicherlich sind bei dem zu Ende der stationären Behandlungszeit beobachteten weiteren Anstieg der Harnsäurewerte (Tabelle 3.3) - praktisch unter ständig purinfreier Kost - der vermehrte Zellabbau bei der letztlich deutlichen und schnellen Gewichtsreduktion mitverantwortlich zu machen.

Die Elektrolyte (Tabelle 3.4) hatten auch bei der interkurrent deutlichen Hydraemie keine nennenswerten Abweichungen von der Norm gezeigt. Lediglich das Calcium war bei allen 3 Bestimmungen leicht erhöht. Die ergänzend durchgeführten Schilddrüsen-spezifischen Untersuchungen (Tabelle 3.5) haben keinen Hinweis auf eine hypo- oder hyperthyreote Situation gegeben.

C) Verhalten der Globulinfraktionen

Abbildung 1 A zeigt entsprechend der Albuminerhöhung eine starke Verminderung der Gamma-Globuline auf anfänglich 2,5 rel%. Parallel dazu bestehen rezidivierende Temperaturerhöhungen bis zu 38° (Abbildung 1 F), die klinisch mit Infekten im Nasen-Rachen-Raum und Harnwegsbereich kombiniert sind. Gleichzeitig sinken die Haemoglobinwerte, die in Abbildung 1 G einen Abfall bis schließlich 67 % aufweisen. In den infusionsfreien Intervallen zeigt sich auch hier eine sichtbare und schnelle Normalisierungstendenz der Gamma-Globuline innerhalb von 4-5 Tagen, so daß später ohne Infusionen Werte immer um 15 rel% erreicht werden.

Die Immunglobulinbestimmung (Tabelle 2) zeigte am Ende des Beobachtungsverlaufes eine noch deutliche Depression der IgG auf 627 mg%.

4. DISKUSSION

Die Ergebnisse der Untersuchungen und Beobachtungen haben gezeigt, daß es nach langzeitigen intravenösen Humanalbumin-Infusionen, die im vorliegenden Fall in einen hochgradigen Albuminabusus ausarteten, zu erheblichen Störungen bzw. Veränderungen im Organismus führen können. Zu allererst kommt es durch die massive Albumin- und damit Wassereinschwemmung in den intravasalen Bereich zu einer erheblichen Hypervolaemie, d.h. Hydraemie, die wiederum zu einer akuten cardialen Überbelastung mit Insuffizienzzeichen führt.

Die gegensinnige Veränderung der Gamma-Globuline läuft parallel mit einer zunehmenden Infektanfälligkeit, die sich in Form einer geminderten Resistenz gegenüber Affektionen im Nasen-Rachen-Raum und Harnwegsreich äußert.

Entsprechend den Ergebnissen nach intravenösen Albumingaben bei Analbuminaemien (17) und Hypovolaemien verschiedener Genese (2, 6, 31, SCHNEIDER et al., 35) zeigten sich bei dem vorliegenden sehr seltenen Fall einer ausgeprägten Hyperalbuminaemie nach langmonatigem 5 %igem Humanalbumin-Infusionen ebenfalls ähnliche Veränderungen der Herzkreislaufsituation und Infektanfälligkeiten.

Nachfolgend sollen die Haemodynamik, die beobachteten Herzkreislaufveränderungen, die Stoffwechselfaktoren und abschließend die beobachteten Einflüsse auf die Infektabwehrlage eingehend diskutiert werden.

A) HAEMODYNAMIK UND HERZKREISLAUFVERÄNDERUNGEN

Die Hypervolaemie, d.h. die Volumenbelastung des Herzens führt nach KLUTHE (19) schon allein vermehrt zu Rechtsherzinsuffizienzzeichen, die sich im vorliegenden Falle durch die Ödemneigung mit gleichzeitigen ab-

dominellen Beschwerden, die sicherlich auch durch die Hepatomegalie mitbedingt waren, darstellten.

Es ist bekannt, daß allein dynamische Vorgänge - Tachycardien, Druck-erhöhung und Diastoleverkürzung auch infolge der Kompression intramyocardialer Äste des Coronararterienbaumes - eine relative Ischämie des Myocards erzeugen können, die durch die während der kürzeren Diastole auch noch verringerte Myocarddurchblutung potenziert wird (SCHIMERT, 33; BRETTSCHEIDER, 5). Nach ROBINSON (26) ist der Eintritt des Angina-pectoris-Anfalls fast regelmäßig an eine bestimmte Höhe des Frequenzdruckproduktes, d.h. an einen relativ konstant bleibenden Grenzwert des myocardialen O_2 -Verbrauches gebunden. Schon 1949 bzw. 1951 hat SCHIMERT (32,33) gezeigt, daß die pathologische Steigerung des Minutenvolumens bzw. der Herzleistung ein wesentliches Phänomen beim Angina pectoris Syndrom und ursächlich für die Auslösung der Myocardischämie von Bedeutung ist.

Besonders bei Patienten mit erhöhter Ruhe-Frequenz, die häufig durch vegetative Faktoren und einer möglicherweise schon bestehenden Coronarsklerose, wie im vorliegenden Fall, gefährdet bzw. praedisponiert sind (31), ist bei zusätzlich weiteren pathogenetischen Faktoren, wie Hypervolaemie und Blutdruckerhöhung mit Sicherheit eine weitere Verminderung der Coronarreserve und dadurch eine Ischämie des Myocards, besonders unter Belastung, zu erwarten.

Die verschiedentlich beobachteten schwankenden Ischämiezeichen im EKG sprechen für diese Deutung. Hierbei sind die Pulsfrequenz und der mittlere arterielle Druck die bestimmende Größe des myocardialen O_2 -Verbrauches, der dem Druckfrequenzprodukt fast linear proportional ist (33).

Die ebenfalls im EKG wiederholt, ja sogar in Ruhe und interkurrent unter normaler Frequenz, nachweisbaren deutlichen T-Abflachungen und St-Senkungen weisen auf die von SCHIMERT und SCHWALB (34) aufgezeigten Zusammenhänge der myocardialen Ischämie bei Frequenzsteigerung und Blutdruckanstieg hin. Sie hatten unter Ergometer-Belastung bei linearer Beziehung der Blutdruckwerte und Herzfrequenz eine ungleich höhere Sauerstoffverbrauchsquote oberhalb bestimmter Belastungsgrenzwerte nachweisen können.

Die bei der Frequenzsteigerung stets zu Lasten der Systolendauer verkürzte Diastole vermindert zusätzlich die Phase der O_2 -Sättigung des Myocards und wird damit zu einer weiteren Komponente der Myocardischämie. Darüber hinaus dürfte im vorliegenden Falle noch durch die erhebliche Dysproteinämie und die Fehlernährung der Myocardstoffwechsel zusätzlich beeinflußt worden sein.

Schon so lassen sich die immer wieder nachweisbaren erwähnten EKG-Veränderungen erklären, da es ja über Tage zu konstanten Tachycardien und extremen Blutdrucksteigerungen gekommen war, so daß es mit größter Wahrscheinlichkeit zu länger anhaltenden Hypoxämien und ischämischen Reaktionen des Myocards gekommen ist.

Die erwähnte Dysproteinämie und Fehlernährung hat nach Beobachtungen von GERCKEN (10), GROSS (11) und MUNRO (23) sicherlich eine wesentliche Bedeutung für den Myocardstoffwechsel. Sie weisen darauf hin, daß eine echte energetische myocardiale Insuffizienz bei Substratmangel, d.h. fehlender Glucoseutilisation auftritt. Da die reine Malzbierernährung, die im überwiegenden ja Kohlenhydrate und nur geringfügige Eiweißmengen (1,25 g/100 g) in den Metabolismus einbringt, nicht ausreicht, sind zur Deckung der Proteinsynthese beim Fehlen der essentiellen Aminosäuren langfristig Abbauvorgänge aus dem Aminosäurepool der Leber und des Muskels erforderlich. Hier weisen besonders DÖLP (8), HAMWI (14) und BÖHMER (3) darauf hin, daß unter Nahrungskarenz sogar Aminosäuren aus dem Herzmuskelprotein gebildet werden und zwar eher als aus dem Skelettmuskelprotein, da die Halbwertszeit, wie schon erwähnt, hierbei eine ursächliche Rolle spielt.

WUHRMANN (38) hat ergänzend, besonders bei Dysproteinaemien darauf hingewiesen, daß hier ein ursächlicher Faktor für die Entstehung der Myocardosen vorliegen könnte.

Nach Beobachtungen an Kindern, aber auch an Erwachsenen (29, 30, 35) zeigten sich nach kurzzeitigen Albumininfusionen von maximal 150 g/Tag Veränderungen der Albumin- und Globulinfraktionen, die direkt voneinander abhängig waren. Hierbei waren bei dem Albuminaustausch zwischen extra-

und intrazellulärem Raum 50 % der Menge in ca. 3 Tagen umgesetzt, was unseren Beobachtungen an den Blutdruckwerten und Hämatokritwerten entsprechen würde.

Da uns keine genauen Zeit- bzw. Dosisangaben über die durchgeführten Infusionen möglich waren - sicherlich aber phasenweise täglich 2-3 x 50 ml 5 %iger Humanalbuminlösung, also ca. 7,5 g täglich verabreicht wurden - kann hier nur eine hypothetische Relation bestehen.

Sicher ist jedoch, daß die langanhaltende intravasale und interstitielle Volumenüberbelastung mit im vorliegenden Falle bereits eingetretener passagerer Herzkreislaufsymptomatik zusätzlich zur Einschränkung der Kreislaufleistung hätte führen und hierdurch wiederum, sowohl im Gefäß-, als auch Myocardbereich, zusätzlich negative Effekte auslösen können.

Zusätzlich sind, besonders im Hinblick auf die zeitweiligen Myocardischämien hier wenigstens am Rande die Einflüsse der Hyperalbuminämie auf die Änderung der Blutviscosität zu diskutieren, die zusammen mit der Strukturänderung des Plasmas nach Untersuchungen von HESS und anderen (16) einen wesentlichen Anteil bei pathogenetischen Vorgängen der Angiopathien ausmachen.

Prüfungen der Fraktionen von Plasmin, Thrombin und Fibrinogen, die ja u. a. bei der Frage der intravasalen Aggregation der Thrombozyten und damit im Verein mit den Lipiden und Katecholaminen wiederum für die Ätiologie der Angiopathie von besonderer Bedeutung sind (16), haben wir im vorliegenden Falle nicht durchführen können, sie seien nur als eine weitere Quelle möglicher pathologischer Einflüsse erwähnt.

Inwieweit die bei dem Patienten beobachteten phlebitischen Prozesse auch durch die aus der Vorgeschichte bekannten rezidivierenden Thrombosen beeinflusst waren, kann hier nicht beurteilt werden, mögliche Zusammenhänge wären denkbar.

B) STOFFWECHSELFAKTOREN

Eiweißstoffwechsel

Nach HAMMER und BECK (13) gibt es über einen derartigen Fall von Albuminabusus keine Fachliteratur. Dysproteinaemien dieses Ausmaßes mit einer extremen Erhöhung des Albuminsektors bei sicherlich nicht nur durch Regulationsvorgänge ausgelöster Globulinverminderung, geben deswegen Anlaß, die Veränderungen im gesamten Metabolismus genauer zu betrachten.

Über die gegensinnige Beeinflussung der Albumin- und Globulinfractionen besteht, wie im pathophysiologischen Teil ausgeführt, keinen Zweifel. Bei stärkeren Albuminverlusten, so bei bestimmten Nierenkrankheiten, ist eine Steigerung der Albuminneosynthese zu beobachten (7). Umgekehrt kommt es bei erhöhtem Albuminangebot sicherlich zu einer Drosselung dieses besonders in der Leber stattfindenden Prozesses. Bei gleichzeitigem Fehlen von ausreichend Aminosäuren aus der Nahrung, bei Fehlernährung oder Nahrungskarenz, was bei dem beschriebenen Fall vorlag, ändern sich sicherlich diese Fakten, da durch den Verbrauch der fehlenden Aminosäuren aus dem Leber-Gastrointestinal-, später auch Muskel- und Myocarpool, schnell eine reduzierte Funktion dieser Organe resultiert (8).

Für den vorliegenden Fall sind ferner Beobachtungen von HAMWI (14) zu erwähnen, daß unter verstärkter Glykogenese und Ketogenese bzw. Glucoseutilisation, die durch die massive Malzbier- bzw. Kohlenhydraternährung, im Wechsel mit Nahrungskarenz, unbestritten sein dürfte, auch ein erhöhter Eiweißverbrauch nachgewiesen werden konnte.

Da aus dem genügend vorhandenen Albumin wegen der sehr langen Halbwertszeit von 14 Tagen eine metabolische Umwandlung in die dringend notwendigen Aminosäuren nicht oder nur geringfügig in Frage kommt, ist hier, besonders bei dem infolge Hypervolaemie durch dynamische Faktoren und dem gesteigerten Herzstoffwechsel, nach dem Abbau des Leber- und Muskelglykogens wahrscheinlich eine zusätzliche Minderung des Leber-Gastrointestinal- und Herzmuskelproteins eingetreten. Deutlich zu verfolgen war dieses indirekt durch den letztlich doch rapiden Gewichtsabfall, besonders auf Ko-

sten der Skelettmuskulatur, wobei die Inaktivität ein zusätzliches Atrophie-moment sein dürfte.

Kohlenhydrat-, Fett- und Harnsäurestoffwechsel

Direkte Zusammenhänge zwischen Dysproteinaemien und dem Kohlenhydratstoffwechsel sind nicht bekannt. HAMWI (14) weist darauf hin, daß unter starker Keto- und erhöhter Glucoseutilisation, wie oben erwähnt, vermehrt Eiweiß verbraucht wird und dieses in solchen Situationen parenteral zugeführt werden sollte.

Im aufgezeichneten Fall war bei der anfänglich bestehenden Adipositas aus der Vorgeschichte auch eine subklinische Diabetes-Situation bekannt. Während der hier stationären Beobachtungsphase konnten wir eine Wiederholung der Glucosebelastung aus den erwähnten Gründen (Fixierung an eine angebliche Unverträglichkeit aller Nahrungsmittel außer Malzbier) nicht durchführen und daher den Kohlenhydratstoffwechsel nur anhand von Nüchtern-glucose und postprandialen Blutzuckerwerten überprüfen.

Eine Parallelität bzw. Abhängigkeit der aufgezeigten Dysproteinaemien mit Schwankungen der Blutzuckerwerte waren hierbei nicht zu beobachten. Die am Ende der stationär-klinischen Beobachtungszeit festgestellten hypoglykämischen Zustände, die auch klinisch als solche in Erscheinung traten, waren mit größter Wahrscheinlichkeit in erster Linie auf die Nahrungskarenz bei schon erschöpften Glykogendepots zurückzuführen. Eine Acidose bzw. Keto-se konnten wir während des Klinikaufenthaltes nicht nachweisen.

Im Fettstoffwechsel waren bei lediglich einmal erhöhten Triglyceridwerten nur Resultate im Normbereich nachzuweisen. Bei den auch anfänglich schon relativ niedrigen Lipidwerten wäre eventuell doch der Albumineffekt auf die Senkung der Fettfraktionen zu diskutieren, der besonders von DEETJEN (7) beschrieben wird. Inwieweit die Dysproteinaemien eine Bedeutung für den Lipidstoffwechsel haben, wird u.a. von SCHWANDT (37) erwähnt, der auf seltene sekundäre Dyslipoproteinaemien hinweist, die zu

Störungen in der Lipidträgerfunktion führen könnten. Dieses dürfte eine Bedeutung bei Lebererkrankungen mit gleichzeitiger Störung der Albuminsynthese haben.

Einflüsse von Bluteiweißveränderungen auf eine bestehende Hyperurikämie sind bei MERTZ (21) nicht zu finden. Es muß angenommen werden, daß hier, wenn überhaupt, nur unwesentliche metabolische Verbindungen bestehen, was ja durch die praktisch unveränderten Harnsäurewerte während der stationären Beobachtungszeit unterstrichen wird.

Elektrolyte

Nach HEINTZ (15) ist bei Hypervolaemien bzw. Hydraemien häufig eine Verminderung des Serum-Natriums und Chlorids im Sinne einer Verdünnungshypoantrieaemie bzw. Hypochloraemie zu beobachten. Trotz der Fehlernährung und interkurrenten Nahrungskarenz ist im vorliegenden Falle mit einer verminderten Elektrolytzufuhr nicht zu rechnen gewesen, da im aufgenommenen Malzbier täglich ca. 40 mg Natrium, 300 mg Kalium und 30 mg Calcium zugeführt wurden.

Da bei Hyperproteinaemien das Bindungsvermögen für Calcium im Serum vermindert ist, was z.B. bei Niereninsuffizienzen zu einer Senkung des Serum-Calciumspiegels führt (15), wäre die Hypercalcaemie bei dem Patienten eventuell durch einen umgekehrten Mechanismus, also erhöhte Calciumbindung bei Hyperproteinaemie gut denkbar und würde die zwar nur leicht, aber doch konstant, erhöhten Serum-Calciumwerte erklären können.

Infektabwehr

Die Beurteilung der Globulinsituation in unserem Fall ist besonders durch die entsprechend der Albuminerhöhung bedingte Gamma-Globulinverminderung von Bedeutung. In dieser Gruppe ist der Hauptanteil der Antikörper, also die Immunglobuline, enthalten. Somit kommt vorrangig die Frage nach der Infektabwehr ins Blickfeld. Obwohl eine entsprechend in der Elektropho-

rese gemessenen Relativ-Werten ähnliche Senkung der absoluten Globulinkonzentrationen nicht erwiesen ist (18, 30), läßt sich im vorliegenden Fall eine passager erhöhte Infektanfälligkeit unter massiver Albumingabe nicht ausschließen.

Unsere Bestimmungen der Gamma-Globuline, auch in der Immun-Elektrophorese, bestätigen die Befunde von THEILE (29) und SCHEURLIN (30), die nach 5 bzw. 20 %igen Albumin-Infusionen bei Säuglingen und Erwachsenen z.T. wenn auch nur geringe Globulindepressionen, besonders am Ende dieser Infusionen, nachweisen konnten. Nach diesen Befunden und unserer Verlaufsbeobachtung, bei der nach den Infusionsphasen immer deutliche Temperaturerhöhungen mit Nasen-Rachen- und Harnwegsinfekten zu fixieren waren, spricht einiges für die Annahme, daß hier doch eine Störung des Immunsystems mit nachfolgender Minderung der Infektabwehrlage bzw. Resistenz vorhanden war. EMMERDING et al. (9) und HAFFERKAMP et al. (12), sowie BUCKLEY et al. (4) haben nachweisen können, daß unter dauerndem Infektgeschehen, also gesteigerter Antigen-Antikörperreaktion bald eine Verminderung des Antikörperpools besteht, obwohl die normale Halbwertszeit von ca. 20 Tagen unter akuten Infekten entsprechend dem Bedarf verkürzt werden kann. Zusätzlich spielen hier besonders Altersfaktoren eine Rolle.

Sicherlich hat bei der zunehmenden Anämie, die z.T. durch die operativen Maßnahmen, aber sicherlich auch infektbedingt nachweisbar war, eine Potenzierung der Infektanfälligkeit bestanden.

Zuletzt hatte der Patient, wahrscheinlich auch durch die überwiegend flüssige Nahrung mitbedingt, eine so ausgeprägte Karies, daß es zur totalen Edentation kam.

Eine Beeinflussung der Schilddrüsentätigkeit war nach den serumspezifischen Untersuchungen nicht nachweisbar, obwohl eine hypothyreotische Reaktion bei der Hypogamma-Globulinaemie denkbar wäre, wenn man die Beobachtungen von MUNRO (23) betrachtet, der in der Gamma-Globulinfraktion den sog. LATS-Faktor (long acting thyroid stimulator) nachweisen konnte.

Eine sicherlich nicht unwesentliche Beeinflussung der beschriebenen Situation ist durch die sehr einseitige Ernährung mit Malzbier bei zwischenzeitlich absoluter Nahrungskarenz vorhanden. Wie erwähnt, waren interkurrent Phasen regelmäßigen Malzbierkonsums nachweisbar, die bei einer Flüssigkeitsmenge bis zu 2000 ml eine Kalorienzahl bis zu 1400 täglich ergaben.

Es muß noch erwähnt werden, daß bei zwei operativen Eingriffen Leberstanzylinder zur histologischen Untersuchung eingesandt wurden, die keinen Anhalt für histologische Veränderungen ergaben, so daß eine nennenswerte Beeinflussung des Gesamtmetabolismus oder einzelner Stoffwechselvorgänge durch einen eventuellen Leberparenchymschaden ausgeschlossen waren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand eines extrem seltenen, bisher in der Literatur nicht bekannten Falles von langzeitigem Humanalbuminabusus bei einem 47-jährigen Patienten, der sich seit ca. 2 Jahren insgesamt 300 Ltr. 5 %igen Humanalbumins, das entspricht einer Gesamtmenge von 15 kg keinem Albumin, infundiert hat, werden in der vorliegenden Arbeit Beobachtungs- und Untersuchungsergebnisse aufgeführt und diskutiert, die auf die Frage Antwort geben sollen, inwieweit durch immer wieder erzeugte Hyper- und Dysproteinaemien Einflüsse auf die Haemodynamik, die Herzkreislaufsituation, verschiedene Stoffwechselvorgänge und die Infektabwehr zu beobachten waren.

Zusätzlich war bei der zugrunde liegenden chronischen Pankreaserkrankung noch eine auffällige Fehlernährung vorhanden, die als wesentlicher Faktor berücksichtigt werden mußte. Im ersten Teil der Arbeit wird auf die physiologischen Funktionen der Serumeiweiße eingegangen. Dabei ist die Aufgabe der Albumine durch die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes, also der Volumenregulation, die der Globuline durch die Aufrechterhaltung der Infektabwehr definiert. Weiterhin werden ihre Einflüsse auf die Funktionen im Glucose-, Fettsäure- und Bilirubinstoffwechsel diskutiert.

Während der klinisch-stationären Behandlungszeit konnten die nachfolgenden Ergebnisse aufgezeigt werden:

Die Hyperalbuminaemie, die sich durch Albuminerhöhungen bis zu 85 rel% bei gleichzeitig entsprechender Verminderung der Gamma-Globuline auf 2,5 rel% in der Elektrophorese nachweisen ließ, hatten die zu erwartenden Veränderungen bei den Hämatokritwerten von 35-37 %, also eine deutliche Hypervolaemie bzw. Hydraemie zur Folge. Parallel dazu waren Erhöhungen der Herzfrequenz - interkurrent bis zu 170/min. - mit Blutdruckerhöhungen bis zu 240/140 mmHg zu beobachten.

Die gleichzeitig wiederholt angefertigten EKG-Untersuchungen hatten bei dem bestehenden pectanginösen Beschwerdebild für Myocardischämien gesprochen. Gleichzeitig bestanden cardiale Dekompensationszeichen, wie Dyspnoe, Hepatomegalie und praetibiale Ödeme beidseits.

Bei der anamnestisch bisher unauffälligen Blutdrucklage und früher unauffälligen EKG-Befunden ist somit ein direkter Einfluß der erwähnten Hyperalbuminaemie auf die Herzkreislaufsituation im höchsten Grade wahrscheinlich.

In diesem Zusammenhang ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß die Hypoxämie des Myocards durch die zusätzliche Hypervolaemie und die interkurrenten hypoglykämischen Zustände infolge der Fehlernährung potenziert wurden. Durch die extremen Tachycardien mit gleichzeitiger Blutdruckerhöhung ist eine Verschlechterung, besonders der coronaren Haemodynamik zu erwarten. Eine zusätzlich negative Beeinflussung einer eventuellen Myocardose durch die extreme Dysproteinaemie wäre außerdem denkbar.

Die Stoffwechseldaten - die Lipidfraktionen, die Glucose- und Harnsäurewerte im Serum - waren nur unwesentlich oder gar nicht verändert. Die bestehende Uricopathie zeigte keine Schwankungen der Serum-Harnsäurewerte, die Lipide (Cholesterin und Triglyceride) waren ebenfalls konstant. Die Blutglucose war nach anfänglich gleichbleibenden Werten im Normbereich bei abschließend langer Nahrungskarenz mit deutlichem Gewichtssturz von 90 auf 67 kg zwischenzeitlich im hypoglykämischen Bereich - 45 bis 50 mg% - gelegen.

Bei den Elektrolyten - Kalium, Natrium und Chlorid - war bei der ausreichenden Aufnahme durch das Malzbier mit einer Störung nicht zu rechnen. Das Serum-Calcium war wiederholt auf 12 mg% erhöht. Hier wird die Erhöhung des Albumins mit vermehrter Calciumbindung als Ursache angeführt.

Die entsprechend der Hyperalbuminaemie zu erwartende Hypo-Globulinaemie war durch die Verminderung der Gamma-Globuline auf nur 2,5 rel% ausgedrückt. Da die Immun-Globuline, d.h. der Gesamtantikörperpool in dieser Globulinfraktion zu finden ist, war es von besonderem Interesse, hier die Abwehrlage des Patienten zu beleuchten. Diese drückte sich durch eine parallel zur Globulinverminderung verlaufende Infektanfälligkeit mit praktisch dauernd rezidivierenden Affekten in der Harnwegsregion und Nasen-Rachen-Raum aus. Die aufgezeigte, fast ständig erhöhte Temperatur und

die gleichzeitig bestehende Senkung der Hb-Werte bis auf abschließend 67 % waren ebenfalls in dieser Hinsicht zu deuten.

Die Frage, inwieweit langmonatige - hier mehrjährige, wenn auch nicht regelmäßige - parenterale Albumininfusionen zu einer Depression der Gamma-Globulinfraktion, neben der außerdem zu diskutierenden Hemmung der Albuminneosynthese, führen können, bleibt am Ende offen. Da die Immunglobulinwerte, d.h. IgG-Globuline, auch vor der Entlassung des Patienten bei praktisch normaler Elektrophorese noch deutlich auf 627 mg% vermindert waren, ist dieser Effekt auf den Proteinmetabolismus jedoch denkbar.

Abschließend erfolgt der Hinweis, daß bei ähnlichen auffälligen Dysproteinämien die Frage nach artifiziellen Beeinflussungen der Eiweiß-Situation durch parenterale, eventuell fehlerhafte Albumintherapie differentialätiologisch gestellt werden sollte.

Bei Herrn Prof. Dr. Schimert möchte ich mich besonders herzlich für die Überlassung des Themas und die große Unterstützung während der Ausführung dieser Arbeit bedanken.

6. LITERATUR

1. BIRKE, B.: Factors regulating the plasma protein levels in normal and pathological conditions.
Protides of the Biological Fluids. Vol.14, 1966, S.253-266

2. BLAND, J.H.L.; LAVER, M.B. and LÖWENSTEIN, E.:
Vasodilator effekt of commercial 5 % plasma protein fraktion solutions.
Jama, June 25, 1973, Vol.224, No.13, S.1721-1724

3. BÖHMER, D.: Der Einfluß parenteraler Aminosäurezufuhr auf den Eiweiß-Stoffwechsel operierter älterer orthopädischer Patienten
Infusionstherapie 1; S.396-398 (1973/74)

4. BUCKLEY, C.E.; DORSEY, F.C.:
The effect of aging on human serum immunglobulin concentrations
J.immunolog.105 (1970), S.964

5. BRETTSCHEIDER, J.H.:
Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myocardstoffwechsels
Ärztl.Forsch.XV, 1-27 (1967)

6. DITTRICH, H.: Therapie mit Eiweiß.
Monatskurse für ärztliche Fortbildung 21, 7, 278 (1971)

7. DEETJEN, P.: Niere und ableitende Harnwege-Physiologie.
Grundlagen im Siegenthaler Klin.Pathophysiologie 1970, S.749

8. DÖLP, D.; W.DICK; P.MILEWSKI und B.STEINHARDT:
Grundsätze der postoperativen parenteralen Substitution mit Aminosäurelösungen.
Infusionstherapie 3, 221-228 (1973/74)

9. EMMERDING, P.; FINGER, H.:
Immunologisches Reaktionsvermögen im höheren Lebensalter.
Immunität und Infektion Nr.1, S.26-32 (1973)

10. GERCKEN, G.: Störungen des Herzstoffwechsels durch Anoxie; Substratmangel und Hemmstoffe.
Forum cardiologicum 13 (1970)
Herder Freiburg, S.9-26

11. GROSS, R.; SCHÖLMERICH, P.:
Lehrbuch der Inneren Medizin
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1973, S.275

12. HAFERKAMP, O.; SCHLEITWEIN-GSELL, D.; SCHWICK, G.; STÖRIKO:
Serumproteine im höheren Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper.
Klin.Wschr.44 (1966), 725

13. HAMMER und BECK:
Behringwerke Marburg/Lahn,
persönliche Mitteilung

14. HAMWI, G.J.; DANOWSKI, T.S.:
Diabetes mellitus. Diagnosis and treatment.
American diab.Association, New York, Vol.II (1968), S.92

15. HEINTZ, R.: Nierenfibel
G.Thieme-Verlag Stuttgart, 1964, S.110

16. HESS, H.: Neue Vorstellungen zur Physiopathologie der Angiopathien.
Herz-Kreislauf 3, Jg.Nr.5 (1971), S.155-166

17. HUMPHREY, J. and WHITE, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1971, S.21-51

18. KELLER, H.; MORELL, A.; NOSEDA, G. und LIVA, G.: Analbuminaemie - Pathophysiologische Untersuchungen an einem Fall.
Schweiz.Med.Wschr.102, 33-41 (1972)

19. KLUTHE, R.: Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1971, S.136-137

20. LÜTGEMEIER, J. und HOFSTETTER, B.: Humanalbumin-Austausch zwischen Pleuraflüssigkeit und Plasmaraum.
Münch.Med.Wschr.115 (1973), Nr.43, S.1937-1940

21. MERTZ, D.P.: Risikofaktor - Gicht.
Studienreihe 1973 Boehringer Mannheim, S.19-55

22. MUNRO, D.H.: Ätiology of hyperthyroidism.
In: Symposium on the thyroid gland.
Hrsg. v. McGowan, G.K.; M.Sander
British Association, London 1967

23. MUNRO, U.N.: Influence of protein and amino acid supply on tissue function and metabolism.
Anästhesie und Wiederbelegung 58 (1972), S.20

24. MÜLLER-WIELAND, K.; SCHLAMP, R.: Hyperlipoproteinaemie. Klinik, Pathogenese und Therapie.
Der Kassenarzt Nr.5, 1973, Sp.13, S.733-742

25. OETTE, K.: Zur Pathophysiologie des Plasmalipoprotein-Stoffwechsels unter besonderer Berücksichtigung der primären Hyperlipoproteinämien.
Leber-Magen-Darm Nr.5 (1972), S.156-162

26. ROBINSON, B.F.: Circulation 35, 1073 (1967)

27. ROTSCHILD, M.A.; ORATZ, M. and SCHREIBERS, S.:
Factors regulating serum protein metabolism.
Protides of the Biological Fluids, Vol.14 (1966),
S.267-281

28. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag Stuttgart 1970, S.87-109

29. THEILE, H.: Das Verhalten der Serumproteine nach intravenöser Infusion von Albumin.
Monatsschrift für Kinderheilkunde, Band 112.7 (1963),
S.357-358

30. SCHEURLIN, P.G.:
Der Einfluß des Albumins auf die Konzentration der Serumglobuline.
Dtsch.Med.Wschr.88, Jahrgang Nr.39 (1963), S.1892-1895

31. SCHIMERT, G.: Betrachtungen zur funktionellen Pathologie der Coronarinsuffizienz. Die Bedeutung der vegetativen Kreislaufstörung für die Pathogenese.
Klin.Wschr.26, Jahrgang 29-30, Heft 1 (1948),
S.449-453

32. SCHIMERT, G.: Die Kreislaufdynamik der verschiedenen Stadien der Coronarinsuffizienz.
Zeitschrift für klin.Medizin, Band 145 (1949), S.1-33

33. SCHIMERT, G.: Die Therapie der Coronarinsuffizienz im Lichte einer neuen Betrachtung der Pathogenese.
Schweiz.med.Wschr.81 (1951), S.598-643
34. SCHIMERT, G. und SCHWALB, H.:
Functional and Metabolic factors in the origin and prevention of myocardial ischemia.
Prevention of Ischemia heart disease, Principis and Practice by Ch.C.Thomas
Springfield, Illinois (1966), S.1-9
35. SCHNEIDER, K.W. und PIPPIG, L.:
Der Einfluß von Humanalbumin-Infusionen auf die Haemodynamik.
Dtsch.Med.Wschr. Nr.25 (1962), S.1291-1295
36. SCHULTZE, H.E. and HEREMANS, J.F.:
Molecular Biology of Human proteins,
Elsevier publishing company, Amsterdam-London-New York 1966, Vol.1, S.177-183; 460-506
37. SCHWANDT, P.: Störungen des Fettstoffwechsels
MMW - Taschenbuch Verlagsgesellschaft Spatz,
München 1973, S.21-32
38. WUHRMANN, F.; MÄRKI, H.:
Dysproteinämie und Paraproteinämien.
Schwache-Krug Basel 1963

7. LEBENSLAUF

Am 4. Dezember 1938 wurde ich als Sohn des Berufsoffiziers Egon Gniwotta und seiner Ehefrau Elvira, geb. Beinhorn, in Jüterbog geboren.

Von 1946-1952 besuchte ich in Hordorf die Volksschule, später bis 1956 die Dom- und Ratsschule in Halberstadt, an der ich 1956 mein Abitur ablegte.

Im gleichen Jahr begann ich an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald das Medizinstudium und bestand 1959 mein Physikum.

Nach der Flucht aus der DDR studierte ich von 1959 bis 1962 in Göttingen und schloß mein Studium am 4. Juni 1962 mit dem Staatsexamen ab.

Nach meiner Medizinalassistentenzeit und internistischen Fachausbildung erhielt ich im Jahre 1969 die Facharztanerkennung und arbeite seit dieser Zeit in der Privatklinik Feldafing.

Ich bin seit 5 Jahren verheiratet und habe ein Kind.

